



Titolo	Studio degli eventi avversi nel personale dell' ASST Santi Paolo e Carlo dopo la somministrazione del vaccino anti- SARS-CoV2 mRNA BNT162b2 e successivi vaccini
Titolo Breve	EVASANVAX
Tipo di Studio	Osservazionale retrospettivo e prospettico
Promotore	ASST Santi Paolo e Carlo – SSD Medicina del Lavoro
Principal Investigator (PI)	Prof. Claudio Colosio (SSD Medicina del Lavoro)
Co-PI	Prof.ssa Antonella d'Arminio Monforte (UOC Malattie Infettive)
Versione/data	1.0 (03/03/2021)

- Confermo di accettare di condurre lo studio in conformità con il protocollo.
- Riconosco di essere il responsabile della condotta e accetto di condurlo e supervisionarlo personalmente.
- Garantisco che tutti i collaboratori e colleghi che collaborano nella conduzione dello studio siano informati sui loro obblighi.

Prof. Claudio Colosio

*Direttore SSD Medicina del Lavoro – ASST Santi Paolo e Carlo
Università degli Studi di Milano
Via A. di Rudinì, 8 – 20145- Milano, Italia.*

Firma

Data: 03/03/2021



TITOLO:

Studio degli eventi avversi nel personale dell'ASST Santi Paolo e Carlo dopo la somministrazione del vaccino anti- SARS-CoV2 mRNA BNT162b2 e successivi vaccini

1. Razionale

La malattia Covid-19 è sostenuta dal virus SARS-CoV2 e mostra ampia variabilità clinica: nella maggior parte dei casi (80%), i soggetti presentano forme paucisintomatiche, caratterizzate da febbre, tosse e malessere generale; nella restante percentuale di casi (20%), i soggetti infetti possono presentare polmonite con lo sviluppo di grave insufficienza respiratoria (5%) [1-4]. Dal punto di vista epidemiologico, la malattia si trasmette tramite *droplet*, il che facilita la trasmissione interumana diretta in ambienti chiusi e con contatti ripetuti con persone infette, quali ospedali e case di riposo. In linea con tale osservazione, dati di letteratura hanno dimostrato elevati tassi di infezione nel personale sanitario, pari a circa il 10-15%.

Il primo vaccino approvato dal National Institute of Health (NIH), European Medicines Agency (EMA) e Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è stato il vaccino mRNA prodotto da Pfizer, il BNT162b2 (Comirnaty®). I dati sull'efficacia e la sicurezza sono riportati nei risultati del clinical trial randomizzato (RCT) [5], e mostrano un'efficacia del 95% nella prevenzione di COVID-19 e una bassa incidenza di eventi avversi moderati tra 21.720 soggetti randomizzati al braccio del vaccino. Dati simili sono riportati dallo studio sul vaccino mRNA-1273 di Moderna [6].

La disponibilità di questi primi vaccini a mRNA contro l'infezione da SARS CoV2, e la loro approvazione da parte delle autorità competenti, ha permesso di lanciare una campagna di vaccinazione sul territorio Italiano, a partire dal 27/12/2020, col fine ultimo di creare



l'immunità di gregge necessaria per porre fine all'epidemia.



La prima fase della campagna ha coinvolto il personale sanitario, con il vaccino BNT162b2 di Pfizer. L'infezione da SARS-CoV2 nel personale sanitario, infatti, rappresenta un duplice problema: da un lato, i sanitari stessi sono una potenziale fonte di infezione per i colleghi e per i pazienti da loro assistiti; dall'altro, non sempre risulta agevole la sostituzione del personale sanitario infetto, con importanti ripercussioni sull'organizzazione e la qualità del lavoro in ambito assistenziale. Per tali motivi, gli operatori sanitari sono una categoria professionale in cui la prevenzione dell'infezione da SARS-CoV2 è cruciale.

La campagna è in corso ma alcune domande rimangono aperte tra cui l'incidenza di eventi avversi alla vaccinazione in una popolazione non selezionata come quella dei RCT. I dati disponibili derivati dallo studio registrativi mostrano la sicurezza di questi vaccini, i principali sintomi locali osservati sono dolore, arrossamento e gonfiore, mentre i sintomi sistemici più comunemente osservati sono febbre, astenia, mal di testa e dolori muscolari e articolari [7]. L'incidenza delle reazioni allergiche sembra limitata: uno studio condotto su oltre 1.800.000 somministrazioni di prima dose ha mostrato reazioni anafilattiche solo in 21 casi, con un'incidenza di 11,1 casi per milione e nessun decesso [8]. Tutti questi risultati tuttavia devono ancora essere confermati in un contesto real-world, così come vanno definiti in tale contesto quali siano i fattori predittivi di una sintomatologia moderata/severa dopo la somministrazione del vaccino.

Nell'ambito della campagna vaccinale inoltre c'è ancora aperta discussione sulla necessità di vaccinare soggetti che hanno già avuto COVID-19/infezione asintomatica da SARS CoV2, e in caso affermativo, se debba essere effettuato un ciclo completo di vaccinazione o un'unica somministrazione.

Alla base della decisione sull'opportunità di vaccinare soggetti che hanno già avuto l'infezione da SARS-CoV2, non c'è solo la necessità di risparmiare dosi in un periodo di limitata disponibilità, ma anche la possibilità che la somministrazione del vaccino ai soggetti chi ha già avuto l'infezione possa aumentare il rischio di eventi avversi. L'argomento non è stato ancora affrontato ampiamente e merita attenzione per definire le strategie vaccinali più appropriate.



I cardini su cui è focalizzata l'attenzione del presente studio sono: 1) quale è l'incidenza di eventi avversi moderati/seri alla vaccinazione in una popolazione real-world, non selezionata come quella dei RCT? 2) esiste un maggior rischio di eventi avversi a seguito della somministrazione del vaccino in soggetti che hanno già avuto infezione da SARS CoV2? 3) Il tempo che intercorre tra l'infezione da SARS-CoV2 e la vaccinazione, nonché la gravità della malattia, influisce sul rischio di eventi avversi? 4) Il sesso, l'età o altri parametri demografici sono associati a differenze di vulnerabilità al rischio?

In data 04 gennaio 2021 è iniziata la campagna vaccinale anche presso l'ASST Santi Paolo e Carlo del personale sanitario, tecnico e amministrativo, dipendente o afferente alle strutture ospedaliere, con il vaccino BNT162b2. Al termine del primo turno di somministrazioni di entrambe le dosi (09 febbraio 2021) la SSD di Medicina del Lavoro ha inviato un questionario online a tutti coloro che avevano avuto accesso alla vaccinazione nell'ambito della dovuta sorveglianza delle reazioni avverse post-vaccino, come da propria competenza.

Degli oltre 5800 soggetti vaccinati, a cui è stato inviato il questionario sono state ottenute finora risposte sulla sintomatologia post-vaccino auto-riportata, da circa 3000 soggetti.

Sulla base di queste premesse, ci prefiggiamo aggregare i dati disponibili al fine di valutare la frequenza di sintomi autoriportati e la loro gravità negli operatori sanitari afferenti alla ASST Santi Paolo e Carlo, con e senza pregressa infezione SARS-CoV2.

La popolazione selezionata dell'ASST Santi Paolo e Carlo, potrebbe condividere sintomi post-vaccinazione comuni ai soggetti under 70 anni della popolazione generale e inoltre la non trascurabile prevalenza di soggetti con precedente infezione da SARS-CoV2 tra gli operatori dell'azienda ospedaliera (10-13%), ci consentirebbe di rispondere alle domande sopra indicate, attraverso questo studio. La campagna vaccinale prosegue per il personale dell'ASST Santi Paolo e Carlo sarà quindi previsto un aggiornamento dei dati ottenuti da risposte successive del questionario.



2. Obiettivi dello studio

2.1 Obiettivo primario

- Valutare la frequenza e la gravità della sintomatologia auto-risportata dopo la prima e seconda dose di vaccino BNT162b2 (Comirnaty®) dal personale dell'ASST Santi Paolo e Carlo, e valutare se i soggetti con pregressa infezione da SARS CoV2 presentano con maggior frequenza sintomi moderati/severirispetto a soggetti senza pregressa infezione.
- Valutare la frequenza e la gravità della sintomatologia auto-risportata durante la campagna vaccinale ancora in atto, con i vaccini previsti da piano vaccinale.

2.2 Obiettivi secondari

- Identificare quali parametri demografici e/o occupazionali sono associati ad una maggior rischio di eventi moderati/severi post-vaccinazione
- Nei soggetti con precedente infezione da SARS-CoV2, analizzare il ruolo di tempo da infezione SARS-CoV2 a vaccinazione e di gravità dell'infezione da SARS-CoV2 (astintomatica, paucisintomatica, sintomatica con o senza ricovero) con il rischio di sintomatologia moderata/severa a seguito della somministrazione del vaccino.

3. Pazienti e Metodi

3.1 Disegno dello studio

Studio retrospettivo e prospettico, monocentrico, non-interventistico, osservazionale, che utilizza i dati raccolti dalla sorveglianza della SSD Medicina del Lavoro sulla sintomatologia auto-risportata dopo vaccinazione con BNT162b2 (Comirnaty®) e successivi vaccini

3.2 Fonte dei dati

Il servizio di Medicina del Lavoro dell'ASST Santi Paolo e Carlo ha predisposto, per scopi di sorveglianza, un questionario online da sottoporre ai soggetti vaccinati atto a valutare la presenza o meno di sintomi locali o sistemici dopo ciascuna delle due dosi.

3.3 Popolazione in studio



Personale dipendente – e non – dell'ASST Santi Paolo e Carlo che ha avuto accesso alla prima dose di vaccino anti SARS-CoV2 BNT162b2 tra il 4 gennaio 2021 e il 19 gennaio 2021 ed eventualmente alla seconda dose 21 giorni dopo (25 gennaio / 9 febbraio 2021) e che ha risposto al questionario di sorveglianza della Medicina del Lavoro dell'ASST Santi Paolo e Carlo.

3.4 Endpoints

3.4.1 Endpoints Primari

- Prevalenza di sintomatologia locale e/o sistemica e severità della sintomatologia, dopo la prima somministrazione del vaccino, dopo la seconda somministrazione o almeno ad una delle due somministrazioni.
- Associazione tra pregressa infezione da SARS-CoV2 e rischio di sintomatologia moderata/severa a seguito di prima, seconda somministrazione o almeno ad una delle due somministrazioni. Viene definita come sintomatologia moderata la presenza di sintomi sistemici occorsi a seguito della somministrazione del vaccino che ha interferito con le attività quotidiane del soggetto e/o ne ha determinato l'assenza dal lavoro. Mentre viene definita sintomatologia severa un evento avverso che ha determinato l'ospedalizzazione o morte del soggetto.

3.4.2 Endpoints Secondari

- Associazione tra rischio di sintomatologia moderata/severa e età, sesso, nazionalità e occupazione.
- Nella popolazione con pregressa infezione da SARS-CoV2, associazione tra rischio di sintomatologia moderata/severa e tempo trascorso tra esordio infezione e data vaccinazione e severità dell'infezione da SARS-CoV2 (astintomatica, paucisintomatica, sintomatica con o senza ricovero)

3.5 Variabili

- Demografiche: sesso, età, nazione di nascita;
- Occupazionali: qualifica, area di lavoro;
- Anamnestiche COVID-19: pregressa o successiva infezione da SARS-CoV2 rispetto alla data prima dose, severità infezione (asintomatica, pauci-sintomatica, sintomatica con necessità di ricovero, sintomatica senza necessità di ricovero);



- Vaccinazione anti-COVID-19: date 1° e 2° somministrazione, motivo mancata esecuzione seconda dose vaccino;

- Eventi avversi alla vaccinazione 1° e 2° somministrazione: sintomi locali (dolore/gonfiore/rossore, prurito al sito di iniezione, ingrossamento linfonodi ascellari, altri), sintomi sistemici (astenia/stanchezza, artro-mialgie, mal di testa, brividi, febbre, disordini gastro-intestinali, tachicardia, tosse, dispnea, congestione nasale, reazione allergica, anosmia/disgeusia, altro), esordio dei sintomi, durata dei sintomi, interferenza dei sintomi con attività quotidiana, interferenza dei sintomi con l'attività lavorativa (assenza dal lavoro).

3.6 Numerosità dello studio

Saranno inclusi tutti egibili (accesso vaccinazione tra 04/01/2021 e 09/02/2021 e risposta a questionario di sorveglianza). Con l'ultimo aggiornamento sono disponibili le risposte circa i sintomi auto-risportati di 3,078 soggetti di cui 396 (12.8%) con pregressa infezione da SARS-CoV2.

Non verrà eseguito alcun calcolo della potenza data la natura descrittiva ed esplorativa del presente studio.

I dati continueranno ad essere monitorati al fine di valutare anche le risposte inerenti alla campagna vaccinale attualmente in corso.

3.7 Analisi Statistiche

Statistica descrittiva, frequenze assolute e relative per variabili categoriche e mediana con intervallo interquartile (IQR) per variabili continue per la descrizione della popolazione; tests Chi-quadrato o Kruskal–Wallis saranno utilizzati, ove opportuno, per confrontare le caratteristiche dei soggetti con e senza precedente diagnosi di infezione da SARS-CoV2. I sintomi locali e sistemici saranno presentati come numeri assoluti, percentuali e intervalli di confidenza al 95%. Modelli di regressione logistica verranno utilizzati per valutare l'associazione tra una precedente diagnosi di infezione da SARS-CoV2 e il rischio di eventi sistemici moderati/severi i) dopo la prima dose, ii) dopo la seconda dose e iii) dopo la prima o la seconda dose. Valuteremo anche la possibile associazione di altre variabili tra cui età, sesso, paese di nascita e qualifica lavorativa.



Un'analisi di sensibilità solo nei pazienti con precedente COVID-19 sarà condotta per indagare l'associazione tra eventi sistemici moderati/severi e il tempo dalla diagnosi SARS-CoV2 alla vaccinazione e con la gravità della malattia (infezione SARS-CoV2 asintomatica e paucisintomatica vs sintomatica), attraverso modelli di regressione logistica.

4. Considerazioni Etiche

Lo studio sarà condotto in conformità con i regolamenti e le linee guida della Conferenza internazionale per l'armonizzazione di buona pratica clinica (ICH-GCP) e l'attuale revisione della Dichiarazione di Helsinki. Per la conduzione del presente studio verrà richiesta l'approvazione del Comitato Etico di competenza per l'ASST Santi Paolo e Carlo (Milano Area 1), nonché la firma di un consenso informato dei soggetti per aderire allo studio.

Per evitare "bias di selezione", sarà fatto ogni ragionevole sforzo per contattare tutti i soggetti inclusi nello studio e, se il contatto si rivelerà impossibile, sulla base dell'autorizzazione generale al trattamento dei dati personali per scopi di ricerca scientifica da parte del Garante per la protezione dei dati personali in data 01/03/2012 (Gazzetta Ufficiale n. 72 del 26/03/2012), i dati saranno trattati anche in assenza di consenso informato firmato.

La raccolta dei dati personali e la loro gestione è condotta in conformità al Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati UE n. 2016/679 (GDPR) e dalle linee guida e dalla normativa italiana. Tutti i soggetti forniranno il loro consenso informato per la partecipazione allo studio e al trattamento dei dati personali. Tutte le informazioni relative ai soggetti in studio sono mantenute strettamente riservate; i dati raccolti saranno trattati in forma totalmente anonima durante la conduzione dello studio, i nomi dei partecipanti o qualsiasi informazione personale che renda identificabile il soggetto non sono disponibili nel set di dati che sarà analizzato. I risultati inoltre saranno prodotti in forma aggregata e pertanto anch'essi anonimi

5. Costi

Non vi è alcuna costo in relazione al presente studio e non è prevista copertura assicurativa trattandosi di studio osservazionale.



6. Bibliografia

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13
5. Polack et al: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-13.
6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV2 vaccine. *New Eng J Med* 2021; 384: 403–16.
7. Castells MC and Phillips E (2021). Maintaining Safety with SARS-CoV2 Vaccines. *NEJM* 2020 (Download by Antonella)
8. Shimabukuro T, Nair N (2021). Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA* online.